

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 2004-520398
(43)Date of publication of application: 08.07.2004
(21)Application number: 2002-563926
(22)Date of application: 14.01.2002

(54)Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF
PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57)Abstract

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulosic polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

(19) 日本国特許庁(JP)

(22) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520398

(P2004-520398A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int.Cl.⁷
 A61K 31/337
 A61K 9/48
 A61K 31/138
 A61K 31/277
 A61K 31/49

F 1
 A61K 31/337
 A61K 9/48
 A61K 31/138
 A61K 31/277
 A61K 31/49

テーマコード(参考)
 4C076
 4C084
 4C086
 4C206

審査請求 未請求 予審審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-563926 (P2002-563926)
 (22) 出願日 平成14年1月14日 (2002.1.14)
 (25) 脳訳又は登出日 平成15年7月18日 (2003.7.18)
 (36) 国際出願番号 PCT/US2002/000497
 (37) 国際公開番号 WO2002/061182
 (38) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002.8.22)
 (51) 優先権主登録番号 60/262,556
 (52) 優先日 平成13年1月18日 (2001.1.18)
 (33) 優先権主登録国 米国(US)

(71) 出願人 39706612
 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
 PHARMACIA & UPJOHN
 COMPANY
 アメリカ合衆国ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301
 郡
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 江本 一矢
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口生物学的利用能が改善されたパクリタキセルの化学療法マイクロエマルジョン組成物

(57) 【要約】

パクリタキセル、溶媒、界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によるが好ましくはP-糖蛋白質阻害剤を含む、経口投与に適切な医薬組成物。組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。組成物は水と接触すると遇熱とパクリタキセルマイクロエマルジョンを生じ、パクリタキセルの経口生物学的利用能を改善する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のものを含むパクリタキセルを投与するための組成物：

- a) パクリタキセルまたはその類似体；
- b) 原創的に受容できる界面活性剤；
- c) 原創的に受容できる香料；および
- d) 選択されたセルロースポリマー。

【請求項 2】

自己乳化している請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

経口投与のための請求項 1 の組成物。

30

【請求項 4】

前記界面活性剤がポリオキシル 4.0 硬化ヒマシ油、ポリオキシル 3.5 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビクン脂肪酸エスチル、ポロキサマー、VE-TPGS 1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solutol HS-15、Tagot TO、Peg 1400 16-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和ポリグリコール化 (polyglycolyzed) グリセリドからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 5】

前記界面活性剤がポリオキシル 4.0 硬化ヒマシ油、ポリオキシル 3.5 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビクン脂肪酸エスチル、ポロキサマー、および VE-TPGS 1000 からなる群から選択される、請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤がポリオキシル 4.0 硬化ヒマシ油またはポリオキシル 3.5 硬化ヒマシ油である、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

パクリタキセル対界面活性剤の質量比 (パクリタキセル : 界面活性剤) が約 1 : 3 から約 1 : 20 までである、請求項 2 の組成物。

【請求項 8】

パクリタキセル対界面活性剤の質量比 (パクリタキセル : 界面活性剤) が約 1 : 5 から約 1 : 30 までである、請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

前記各様がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリエチチル、グリコフロール、プロピレンカーボネット、ジメチルアセタミド、ジメチルソルビド、N-メチルピロリドン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 10】

前記各様がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 の組成物。

40

【請求項 11】

前記各様がエタノールおよびポリエチレングリコール 4.0 からなるポリエチレングリコールの混合物である、請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

前記の選択されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、ステルセルロース、マルトデキストリ、およびボビドンからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 13】

前記の選択されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびメチルセルロースからなる

50

群から選択される、請求項 1-2 の組成物。

【請求項 1-4】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 1-3 の組成物。

【請求項 1-5】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 50:1 から約 0.1:1 までの重量比で存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 1-6】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 1.0:1 から約 0.1:1 までの重量比で存在する、請求項 1-5 の組成物。

【請求項 1-7】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびパクリタキセルが約 5:1 から約 0.5:1 までの重量比で存在する、請求項 1-6 の組成物。

【請求項 1-8】

前記の置換されたセルロースポリマーが化学的に水溶性である、請求項 2 の組成物。

【請求項 1-9】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 1.5% から約 3.5% までのメキシル置換、および約 3% から約 1.5% までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 1-4 の組成物。

【請求項 2-0】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 1.9% から約 2.4% までのメトキシル置換、および約 7% から約 1.2% までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 1-9 の組成物。

【請求項 2-1】

水溶性カブセル中に含まれる、請求項 3 の組成物。

【請求項 2-2】

置換されたセルロースポリマーがカブセル壁に存在する、請求項 2-1 の組成物。

【請求項 2-3】

置換されたセルロースポリマーがカブセル壁の重量の約 5% から 100% までを構成する、請求項 2-2 の組成物。

【請求項 2-4】

置換されたセルロースポリマーがカブセル壁の重量の約 5% から 100% までを構成する、請求項 2-3 の組成物。

【請求項 2-5】

さらにジグリセリドを含む請求項 2 の組成物。

【請求項 2-6】

ジグリセリドが、0~3 の二重結合があり、8~22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 2-5 の組成物。

【請求項 2-7】

ジグリセリドが、1~2 の二重結合があり、16~18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 2-6 の組成物。

【請求項 2-8】

ジグリセリドがジオlein、ジリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2-5 の組成物。

【請求項 2-9】

さらにモノグリセリドを含む請求項 2-5 の組成物。

【請求項 2-10】

モノグリセリドが、9~3 の二重結合を持ち、8~22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 2-9 の組成物。

【請求項 2-11】

モノグリセリドが、1~2 の二重結合があり、16~18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 2-9 の組成物。

40

59

【請求項 3-2】

モノグリセリドが、モノナレイン、モノリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2-9 の組成物。

【請求項 3-3】

ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）が約 9：1～約 6：4 である、請求項 2-9 の組成物。

【請求項 3-4】

パクリタキセルが約 100 mg/gmまでの量において存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 3-5】

パクリタキセルが約 10～約 80 mg/gmまでの量において存在する、請求項 3-4 の組成物。

【請求項 3-6】

パクリタキセルが約 30～約 70 mg/gmまでの量において存在する、請求項 3-5 の組成物。

【請求項 3-7】

パクリタキセルが約 40～約 65 mg/gmまでの量において存在する、請求項 3-6 の組成物。

【請求項 3-8】

前記界面活性剤が約 100～約 700 mg/gmまでの量において存在する、請求項 1 の組成物。

【請求項 3-9】

前記浴媒が約 100～約 700 mg/gmまでの量において存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 4-0】

さらに P-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項 3 の組成物。

【請求項 4-1】

P-糖蛋白質阻害剤がアルギニート、キサンタン、ゲランゴム、CK-1605、シクロスピロリン A、ペラバミル、タモキシフェン、キニジン、パルスボグー、SDZ PSC 333、GF120918 (GG918, GW918)、ケトコマゾール、ブソラレンス、スクロスター-1.5、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アグロマイシン、RS-33295-198、MS-209、XR9576、およびフェノチアジンからなる群から選択される、請求項 4-0 の組成物。

【請求項 4-2】

前記 P-糖蛋白質阻害剤がシクロスピロリン A である、請求項 4-1 の組成物。

【請求項 4-3】

組成物中の前記シクロスピロリン A が約 0.1～約 2.0 mg/kg 患者体重までの量である、請求項 4-2 の組成物。

【請求項 4-4】

界面活性剤がポリオキシル 4.0 級化ヒマシ油、ポリオキシル 3.5 級化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ピロキサマー、ビタミン E-TPGS 1900、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solactol HS-15、Tagot TO、Peg 1100-16-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、および飼和されたポリグリコール化グリセリドからなる群から選択され；そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロビルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロビルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンからなる群から選択される、請求項 1 の組成物。

【請求項 4-5】

界面活性剤がポリオキシル 4.0 級化ヒマシ油およびポリオキシル 3.5 級化ヒマシ油からなる群から選択され；浴媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択され；そして置換されたセルロースポリマー

がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、およびメチルセルロースからなる群から選択される、請求項4-4の組成物。

【請求項4-6】

界面活性剤がポリオキシエチレン化ヒマシ油であり、高嶺がポリエチレングリコールとエタノールの混合物であり、そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項4-5の組成物。

【請求項4-7】

さらにジグリセリドを含む、請求項4-5の組成物。

【請求項4-8】

ジグリセリドがグリセリルジオレエートである、請求項4-7の組成物。

15

【請求項4-9】

癌に罹り、そして治療を必要とする患者に以下のものを含む組成物を投与することを含む、前記患者を治療するための方法：

- バクリタキセルの化学療法的に効果的な量、
- 薬剤的に受容できる界面活性剤、
- 薬剤的に受容できる高嶺、および
- 置換されたセルロースポリマー。

【請求項5-0】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約1.0～約8.0mg/gまでである、請求項4-9の方法。

【請求項5-1】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約3.0～約7.0mg/gまでである、請求項5-0の方法。

【請求項5-2】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約4.0～約6.5mg/gまでである、請求項5-1の方法。

【請求項5-3】

前記組成物がさらにシグリセリドを含む、請求項4-9の方法。

【請求項5-4】

前記組成物がさらにモノグリセリドを含む、請求項5-3の方法。

30

【請求項5-5】

組成物中のジグリセリド対モノグリセリドの重量比が約9:1～約6:4までである、請求項5-4の方法。

【請求項5-6】

組成物が経口投与される、請求項5-3の方法。

【請求項5-7】

組成物がさらにP-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項5-6の方法。

【請求項5-8】

前記P-糖蛋白質阻害剤がシクロスボリンA、ペラバミル、クモキシフェン、キニジン、フェノチアジンおよびそれらの混合物または関連するP-糖蛋白質阻害剤からなる群から選択される、請求項5-8の方法。

【請求項5-9】

組成物中の前記P-糖蛋白質阻害剤が約0.1～約2.0mg/kg患者体重までの量である、請求項5-7の方法。

【請求項6-0】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約10.0, 000cpsまでの粘性範囲を有する、請求項1-4の組成物。

【請求項6-1】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約4, 000cpsまでの粘性範囲を有す

る、請求項 6 ① の組成物。

【請求項 6 ②】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが 2208 または 2910 型である、請求項 1 ④ の組成物。

【請求項 6 ③】

置換されたセルロースポリマーが充填用液体組成物である、請求項 2 ① の組成物。

【請求項 6 ④】

水で希釈すると避妊状態を生じる、請求項 1 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に経口投与のための化学療法剤の製剤、そしてより具体的にはパクリタキセルおよびその類似体の製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

パクリタキセルは各種癌の治療のために認可された臨床的に有効な化学療法剤である。しかし、パクリタキセルは塗膜形成のための適切な化学官能基を欠如することから非常に水溶性が低く ($\sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$)、それを pH 調節により高めることができないため、パクリタキセルの製剤は難しいことが証明されている。結果として、当技術分野で公知の製剤の大部分は、静脈内投与 (IV) のための共溶媒、¹⁰ 、界面活性剤および添加剤 (たとえば、シクロデキストリン) の使用に基づいてきた。さらに、パクリタキセルの経口剤学的利用能も非常に低いことが報告されているため、パクリタキセルの経口剤剤は市販されていない。

【0003】

市販の静脈内投与 (IV) 用のパクリタキセル製剤の一つは、Bristol-Myers Squibb によりクイソール (Taxol) (登録商標) の商品名で市販されている。タキソール (登録商標) はパクリタキセル 6 mg/ml、界面活性剤 (Cremophor E-L) (ポリエトキシル化ヒマシ油) 5.27 mg/ml、および無水エタノール 4.7% (v/v) を含む。この製剤は 5% プドク糖または 0.9% NaCl 液液による 5~20 倍の希釈を必要とし、その後静脈内注入により患者に送達される。タキソール製剤中の低い薬物含量のため、必要とされる治療量 (約 1.35~1.70 mg/m²) を提供するために患者に大容量の稀釀剤が投与される。パクリタキセルの必要量を送達するために必要なタキソール製剤中の Cremophor E-L の量はかなり高く (8 mg Cremophor E-L/mg パクリタキセル)、そしてこの添加剤がパクリタキセルが含まれなくとも動物およびヒトに致命的なナフチラキシ様反応を引き起こしてまたことは留意に値する。さらに、パクリタキセルの Cremophor/E-L 製剤は注入液で希釈すると沈殿し、そして長時間保存した場合、いくつかの組成物では沈殿性の沈殿物が形成されることも認められている。高濃度の Cremophor を含むパクリタキセル組成物の不溶性不溶性は、Angkarkar et al. の米国特許第 5,504,102 号に見出すことができる。²⁰

【0004】

パクリタキセル/cremophor 製剤の重複性の副作用を緩和するために、患者はしばしば前投薬および/または 24 時間までのパクリタキセルの持続的な注入期間が必要になる。しかし、これらの処置は著しく不便である。たとえば、長い注入期間は患者に不快であり、そして 2~4 時間の注入期間全般にわたり患者をモニターする必要性、および病院または治療外来に患者が長時間滞在するため、費用がかかる。同様に、前投薬は患者の不快感を増し、費用および治療周期を増大させる。さらに、そのような処置は通常副作用を完全に除去しないであろう。

【0005】

Carroll et al. の米国特許第 5,641,803 号は 6 時間以内の注入に ³⁰

より約135mg/m²のパクリタキセルを投与する方法を示す。この方法は、投与的なアナフィラキシー併発症を予防するのに十分なステロイド、抗ヒスタミン剤、およびH₂受容体拮抗薬で患者を前処置することを必要とする。

【0006】

米国特許第6,136,846号および6,319,943号は、パクリタキセル、长春花、および聚丙烯に受容できる、ミセルを形成する水相活性の可溶化剤を含むパクリタキセルの経口製剤を示す。可溶化剤は一般式: R₁COOR₂, R₁CONR₂、およびR₁COR₂を有する可溶化剤からなる群から選択され、ここでR₁は親水性C₃~C₅アルカノン、アルケンまたはアルキンであり、そしてR₂は親水性部分であり、ここで可溶化剤はpKaが約8未満にならないように選択される。米国特許第6,136,846号および第6,319,943号に示された組成物中のパクリタキセルの濃度は5~20mg/gである。

【0007】

Rahman et al. の米国特許第5,648,090号は、効果の高い療法を行なうために使用し、そして肺部台には温熱疗法と共に使用することができるリボソームに包まれたパクリタキセルまたはその抗腫瘍性試験体を示す。リボソームはパクリタキセルおよびその試験体の安定性および溶解性を増大させる。

【0008】

Rahman et al. の米国特許第5,424,073号は、リボソーム形成材料、カルボキシビン、パクリタキセルおよび薬剤的に受容できるキャリアを含む、リボソームに包まれたパクリタキセルまたはその抗腫瘍性試験体を示す。リボソーム形成材料はホスファジルコリン、コレステロールなどであり、それによって形成されリボソームは正、負または中性の荷電を持つことができる。リボソームはパクリタキセルおよびその試験体の安定性および溶解性を増大させる。

【0009】

Rahman et al. の米国特許第6,090,855号は高い安定性およびそれによる高い治療効果を有する、高濃度パクリタキセルからなるリボソームに包まれたパクリタキセル試験体を示す。本発明は、各種腫瘍型の治療におけるパクリタキセルカプセル化の具体的な形態の開発および、場合により他の物質と組み合わせたこれらの使用に関する。リボソームは脂質、両親性物質、ポリマーおよびキャリア液からなる。リボソームに包まれたパクリタキセルは、高圧均質化またはエーロブル化により製造されることが特徴である。

【0010】

Schaubinger et al. の米国特許第5,414,869号は、少なくとも1タキサン、ならびに1以上の負に荷電したリン脂質および1以上の正性イオン(すなわち中性)リン脂質の混合物からなる、癌患者の治療における使用のための医薬組成物を示す。この混合物はリボソームであると考えられるものの中にタキサンを捕獲する。混合物は1:9~7:3までの比で負荷リン脂質および正性イオンリン脂質を含む。パクリタキセルは1、5~8、0モルペーセントタキサン中に存在する。組成物は実質的にタキサン結晶を含まない、0.025~1.0ミクロンまでの大きさを有する粒子の形状である。負荷リン脂質の一つはジホスファチジルコリン、すなわちカルボキシビンである。

【0011】

Egon et al. の米国特許第5,683,715号はリボソームタキサン製剤を示す。ここでリボソーム脂質はホスファチジルコリンであり、これらの製剤は癌に附いた動物を治療するために有用である。

【0012】

Egon et al. の米国特許第5,728,687号は、腫瘍性疾患の処置のための少なくとも1つの癌の治療に有用な物質と組み合わせたパクリタキセルまたはタキソールもしくはそれらの類似体を含む、治療的相乗作用を有する医薬組成物を示す。他の治療

用物質はアルキル化剤、エビドフィロブトキシン、代謝拮抗物質またはビンカアルカロイドからなる群から選択される。

【0013】

Desai et al. の米国特許第6,096,331号は、タキサンの in vivo 送達に有用な組成物および方法を開示および主張し、ここでタキサンはヒト血管アルブミンのような高分子生体適合性材料と共に製剤される。組成物は、実質的に er 6100 phorb を含まず、それによって各種腫瘍を治療することができます。

【0014】

Elkayam の米国特許第5,908,835号は、アントラサイクリン系抗生物質と組み合わせたパクリタキセル、グリソーダーまたはそれらの誘導体を含む抗腫瘍組成物を開示し、組成物は個々の成分から予想される相加作用より強い相乗的な薬理学的活性を有する。¹⁰

【0015】

Grin et al. の米国特許第5,665,382号および4,498,421号は断面の大きさが 10 μ 未満のポリマーチェルの中に活性物質が被包された医薬組成物を開示し、主張する。シェルは、蛋白質、糖質、多糖およびポリ核酸のような生体適合性材料からなり、それらのすべてはシェルを形成するために架橋されたスルフヒドリル基を有する。薬剤は抗癌剤を除く、多数の開示された商標未登録の群のいずれか一つである。

【0016】

Desai et al. の米国特許第5,916,596号および5,439,686号¹⁰ は、蛋白質に被包されたパクリタキセルを含む、ポリマーに被包された薬剤のエマルジョンを含む医薬組成物を開示する。ポリマーは、ジスルフィド結合により架橋された蛋白質、多糖、ポリペプチドまたはポリ核酸である。エマルジョンは多様な有機溶媒のいずれか一つである。

【0017】

したがって、製造が容易であり、高濃度のパクリタキセルを含むが界面活性剤濃度が低く、副作用が少なく、安定性が改善され、そして高い経口生物学的利用能を有する、パクリタキセルの経口組成物に対する明白な必要性が存在する。

【発明の開示】

【0018】

発明の発明

本発明の目的は、高い経口生物学的利用能を有するパクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することである。

【0019】

本発明の別の目的は、薬物の速効と溶解状態を in vivo で生み出す、パクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することであり、それによりパクリタキセルの経口生物学的利用能はさらに改善される。

【0020】

本発明の別の目的は、都合のよい投与のための高濃度のパクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、自己乳化剤として適切な物理的および化学的安定性を示す医薬組成物を提供することである。

【0021】

本発明のさらに別の目的は、剤型を投与される患者の副作用をより少なくすることになる、パクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、ポリエトキシル化ヒマシ油の含有が少ないパクリタキセルの製剤を提供することである。

【0022】

本発明のこれらおよび他の目的は、本発明において達成されている。したがって、本発明は以下のものを含む自己乳化液体組成物の形状でパクリタキセルの医薬組成物を提供する。¹⁰

3) バクリタキセキまたはその類似体
 b) 薬剤的に受容できる溶媒、
 c) 薬剤的に受容できる界面活性剤、および
 d) 霧化されたセルロースポリマー。

【0023】

組成物は、水または胃腸液のような水性媒質に曝されると、自己乳化し、過飽和エマルジョンまたは過飽和マイクロエマルジョンを生じることができる。エマルジョンまたはマイクロエマルジョンはバクリタキセルの速やかで簡単な吸収を可能にし、バクリタキセルの生物学的利用能を促進する。本発明の組成物は、主に経口投与用である。具体的な態様において、組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含む。組成物中のバクリタキセルの量は、約1.00 mg/gまで含むことができる。組成物中のバクリタキセルの量は、より、患者に投与する組成物の容積を経減することができる。本発明の好ましい治療はポリエチレングリコール（PEG系）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。好ましい界面活性剤はポリオキシエトキシ化マニ油（Cremophor RH 40（登録商標））、ポリオキシアルキル3-5ヒマシ油（Cremophor EL（登録商標））、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronics）、およびビタミンE-TPG 1.000を含み、より好ましい界面活性剤はCremophor EL（登録商標）である。本発明の組成物中のバクリタキセル対Cremophorのような界面活性剤の比は、一般に1:2より少なく、それは組成物中、界面活性剤の20分の1より少ないバクリタキセルが必要であることを意味す。タキソール（登録商標）製剤中の量と比較した、組成物中の減少した界面活性剤の量は、Cremophorにより引き起にされる副作用を有するに、そして差ましいことに軽減するであろう。

発明の詳細な説明

本発明に従った新規医薬組成物は以下のものを含む：

a) バクリタキセルまたはその類似体
 b) 薬剤的に受容できる溶媒、
 c) 薬剤的に受容できる界面活性剤、および
 d) 霧化されたセルロースポリマー。

【0024】

本発明の組成物は、自己乳化液体製剤である。本明細書で使用する“自己乳化液体製剤”という用語は、水、注入液、人工胃腸液、または実際の胃腸液のような十分な水性媒質と混合するとエマルジョンまたはマイクロエマルジョンを生じることができる液滴液体組成物を表す。本明細書で使用する“人工胃腸液”は、約0.15M 壷化ナトリウムを含み、約pH 2の約0.1M 塩酸水溶液を表す。本発明の組成物により生じたエマルジョンまたはマイクロエマルジョン小滴の大きさは、一般に500 nm以下、そして好ましくは150 nm以下である。

【0025】

本発明のバクリタキセル組成物は、一般に1.00 mg/gまで、好ましくは約1.0～8.0 mg/gまで、より好ましくは約3.0～7.0 mg/gまで、そしてさらにより好ましくは約4.0～6.5 mg/gまでの量のバクリタキセルを含むことができる。

【0026】

本発明に適切な薬剤的に受容できる溶媒は、ポリエチレングリコール（PEG 340、400、600などのPEG系）、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリエチレン、グリコフロール、プロピレンカーボネート、ジメチルアセタミド、シメチルアソシルビト、ジースチルビロジジノン、またはそれらの混合物を含む。本発明の好ましい治療は、ポリエチレングリコール（PEG系）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。組成物中に存在する溶媒の総量は、一般に約1.00～約7.50 mg/gまで、そして好ましくは約2.50～約4.00 mg/gまでである。

【0027】

本発明に適切な界面活性剤は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（商品名Cremophor RH40（登録商標）として市販）、ポリオキシル3.5ヒマシ油（商品名Cremophor E-L（登録商標）として市販）、ポリオキシエチレンソルビクン脂肪酸エステル（ポリフルペート）、ポロキサマー（Fluronics）、ピタミンE-TPGS1000（VE-TPGS1000）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Sodium HS-15、Tagat TO、PEG40016-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、または飽和ポリグリコール化グリセリドを含む非イオン性界面活性剤であり、それらのすべては市販されている。好ましい界面活性剤は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシル3.5硬化ヒマシ油（商品名Cremophor E-L（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビクン脂肪酸エステル（ポリフルペート）、ポロキサマー（Fluronics）、およびピタミンE-TPGS1000を含む。組成物中に存在する界面活性剤の総量は、一般に約1.0%～約7.00mg/gまで、そして好ましくは約3.0%～約5.0%のg/gまでである。

【0028】

本発明の組成物中の、ポリエトキシル化ヒマシ油のような界面活性剤に対するパクリタキセルの重量比は、重量で好ましくは1:3～1:20の間、そしてより好ましくは1:5～1:10の間である。本発明の組成物中のパクリタキセルの量に比較したポリエトキシル化ヒマシ油の量は、タキソール（登録商標）懸濁中のものよりかなり低い。

10

【0029】

本明細書で使用する「置換されたセルロースポリマー」という用語は、少なくともメトキシルおよび/またはヒドロキシプロピル基により置換された、置換されたヒドロキシル基の部分を有するセルロースポリマーを表す。本発明者らは、人工胃腸液（SGF）のような水性媒質に組成物が懸された場合、そのようなセルロースポリマーが実質的にパクリタキセルまたはその類似体の沈殿および/または結晶化を阻害することを見出している。置換されたセルロースポリマーは上記のように機能し、そして本明細書ではときどき「結晶化阻害剤」として表す。したがって、本発明の組成物は少なくとも1つの置換されたセルロースポリマーを含む。好ましくは、置換されたセルロースポリマーは実質的に水溶性である。本発明に適切な好ましい置換されたセルロースポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、マルトデキストリン、およびボビドンが挙げられる。より好ましくは、置換されたセルロースポリマーは、HPMC、HPC、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、およびボビドンである。さらにより好ましくは、置換されたセルロースポリマーはHPMCである。

20

【0030】

本質的に比較的親水性である適切なHPMCsは、例えば、Methocel（登録商標）（Dow Chemical, Co.）およびMetolose（登録商標）（Shin-Etsu Chemical, Co.）という商品名で入手可能である。

40

【0031】

本発明で有用なHPMCは水中で濃度が約2%（w/w）である場合、好ましくは約1～約1.0%、0.000cpsの粘度を有する。低粘度のHPMCポリマーが好ましい。水中2%の濃度で3～5.00cpsまでの粘度を示すHPMCポリマーがもっとも好ましい。

【0032】

HPMCポリマーは、セルロース骨格上の利用可能なヒドロキシル基の、メトキシル基およびヒドロキシプロピル基による置換の程度が異なる。ヒドロキシプロピル置換が増加するにつれて、得られたHPMCは本質的に親水性になる。HPMCポリマーは約1.5%～約3.5%まで、より好ましくは約1.9%～約3.0%まで、そしてもっとも好ましくは約1.9%～約2.4%までのメトキシル置換を有し、そして約3%～約3.5%まで、より好ましくは約4%～約1.2%まで、そしてもっとも好ましくは約7%～約1.2%までのヒドロキシル置換を有する。

50

ロキシプロピル置換を有する。

【0033】

もっとも好ましいH P M C の例としては、水中でポリマー濃度が2%の場合、約1~100、000 c p s までの標準粘度を有するH P M C 2 2 0 8 および2 9 1 0 型が挙げられる。とりわけ好ましいH P M C 型は、H P M C 濃度が水中で2% (w/w) の場合、約2.8%~3.0%までのメトキシル置換および約7%~約1.2%までのヒドロキシプロピル置換を有し、そして水中で約2~4000 c p s までのわずかな粘度を有する2 9 1 0 である。

【0034】

セルロースポリマーは本発明の液体試剤中に懸濁もしくは溶解していてもよく、あるいは置換されたセルロースポリマーはカプセル壁の成分として存在してもよく、ここで本発明の液体試剤はカプセル化されている。一態様では、実質的にH P M C または他の置換されたセルロースポリマーは液体中に存在しないが、カプセル壁がH P M C を含む。カプセル壁は好ましくはおもにH P M C からなる。

【0035】

置換されたセルロースポリマーは、水性媒質で組成物を希釈するとき、実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を遮らせるか、または阻害するのに十分な量で存在する。本明細書において“実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を阻害する”のに十分な量とは、溶液から薬物の沈殿を妨げる、運らせる (s l o w) 、阻害するまたは運らせる (d e l a y) ために、および/または溶解した薬物から結晶薬物粒子の形成を妨げる、または阻害する、または運らせる (r e t a r d) 、または運らせる (d e l a y) ために十分な量を意味する。置換されたセルロースポリマー型の具体的な必要量は、使用する具体的なポリマー濃度および組成物中のパクリタキセル濃度のような因子に依存する。実際の目的のために、薬物の結晶化および/または沈殿を阻害するために必要な置換されたセルロースポリマーの量は、以下に記載のナスト1に従って決定し、それらはまた具体的なポリマー型またはポリマーの混合物が本発明の具体的な組成物中の結晶化阻害剤として有用であるかどうかを決定するために使用することができる。

ナスト1:

A. ポリマー成分を有するカプセル化されない、またはカプセル化された形態の試験組成物を人工胃腸液 (S G F) 中に加え、S G F 1 0 0 m l につき約1 g ~ 約2 gまでの組成物の固完比を有する混合物を形成する。

【0036】

B. 混合物を約37℃の定温に維持し、I I 型バトル (U S P 2 4) を使用して4時間、75 r p m で搅拌する。

C. 少なくとも搅拌1.5分後であるが、搅拌約4時間より以前の1以上の時点で、混合物のアリコートを採取し、たとえば0.8 μm V e r s a p o r (登録商標) 膜を持つ非滅菌A c r o d i s e (登録商標) シリンジフィルターを通して吸引通過する。

【0037】

D. 滤液は容器に集める。

E. 滤液中の薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を使用して測定する。

【0038】

F. ナストは、ポリマー成分を欠く以外は試験剤に実質的に類似した比較試剤により同じように繰り返す。試験組成物中のポリマー成分が溶媒液中の成分として存在する場合、比較試剤中ではポリエチレングリコールに交換する。試験試剤中のポリマー成分がカプセル壁の成分として存在する場合、比較試剤中ではゼラチンに交換する。

【0039】

G. 試験試剤由来の滤液中の薬物濃度がポリマーを含まない比較試剤由来の滤液中の濃度よりも高い場合、試験試剤中に存在するポリマー成分は人工胃腸液中の薬物の沈殿および/または結晶化を実質的に阻害すると見なされる。

【0040】

H P M C のような結晶化阻害剤は、製剤中に存在する場合、一般に総量の約 1 % ～ 約 20 % まで、好ましくは約 1 % ～ 約 15 % まで、そしてもっとも好ましくは約 1 % ～ 約 10 % まで存在する。一般に、組成物中の薬物濃度が上昇すると、結晶化阻害作用を提供するためにより多くのセルロースポリマーが必要とされることになる。一般に、セルロースポリマーと薬物は約 50 : 1 ～ 約 0.1 : 1 まで、好ましくは約 10 : 1 ～ 約 0.1 : 1 まで、そしてより好ましくは約 5 : 1 ～ 約 0.5 : 1 までの重量比で存在する。

【0041】

本明細書に提供するような結晶化阻害剤としての H P M C の使用は、好都合に、そして実用的にパクリキキセルの生物学的利用能を改善し、そして大量に絶口投与すると好ましくない副作用を引き起こすことが公知の界面活性剤の量を減らすことを可能にする。

10

【0042】

本発明の代表的な組成物は以下のものを含む：

- 1 0 0 m g / g までの量のパクリキキセルまたはその類似体；
- 約 1 0 0 ～ 約 7 0 0 m g / g までの量の薬剤的に受容できる溶媒；
- 約 1 0 0 ～ 約 7 0 0 m g / g までの量の薬剤的に受容できる界面活性剤；および
- 約 1 0 0 ～ 約 3 0 0 m g / g までの量の置換されたセルロースポリマー。

【0043】

好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- 1 0 0 m g / g までの量のパクリキキセルまたはその類似体；
- ボリエチレングリコール (P E 4 0 系統) 、ブロビレングリコール、エタノール、またはそれらの混和物からなる群から選択される、薬剤的に受容できる溶媒；
- ボリオキシル 4 0 硬化ヒマシ油、ボリオキシル 3 5 硬化ヒマシ油 (、ボリオキシエチレンソルビン脂肪酸エステル、ボロキサマー、およびビクミン E - T P G S 1 0 0 0 からなる群から選択される、薬剤的に受容できる界面活性剤；および
- H P M C 、H P C 、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびボビドンからなる群から選択される、置換されたセルロースポリマー。

【0044】

本発明に記載の医薬組成物は、さらにはジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドは、0 ～ 3 の 2 重結合があり、8 ～ 2 2 炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含むものである。ジグリセリドおよびモノグリセリドのための適切な脂肪酸の例としては、カブリル酸、カブリン酸、ラクリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、およびドコサヘキサエン酸が挙げられる。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドに含まれる脂肪酸は、オレイン酸およびリノール酸のよう、1 ～ 2 の 2 重結合があり、1 6 ～ 1 8 炭素の炭素鎖を有することが好ましい。好ましいジグリセリドはジオレイン、ジリノール酸、またはジオレインおよびジリノール酸の混合物である。もっとも好ましいジグリセリドはジオレインである。好ましいモノグリセリドはモノオレイン、モノリノール酸、またはモノオレインおよびモノリノール酸の混合物である。もっとも好ましいモノグリセリドはモノオレインである。

30

【0045】

本発明のすべてのグリセリドは公知であり、使用の方法により製造できる。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は適切な相対比で個々のジグリセリドおよびモノグリセリドを混合することにより、もしくはトリグリセリドの加水分解により、またはトリグリセリド、もしくはジグリセリドとグリセロールとのエステル交換反応により製造することができる。

40

【0046】

使用する場合、モノグリセリドが存在しない場合の組成物中のジグリセリド、または組成物中のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は、組成物の総重量に対する重量比で、一般に約 1 0 % ～ 約 9 0 % まで、好ましくは約 1 0 % ～ 約 7 0 % まで、そしてより好ましくは約 5 0 % ～ 約 6 0 % までである。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を組

50

組成物中で使用する場合、シグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）は好ましくは約9：1～約6：4までである。

【0047】

経口投与に使用のための本発明の組成物はさらにP-糖蛋白質阻害剤を含んでいてもよい。P-糖蛋白質阻害剤を使用すると、パクリクキセルはよりたやすく小腸の粘膜を通して、したがって全身循環によりたやすく吸収される。

【0048】

したがって好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) パクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤；
- c) 脱剤的に容容できる溶液；
- d) 置換されたセルロースポリマー；および
- e) P-糖蛋白質阻害剤。

【0049】

別のおましい態様において、上記のP-糖蛋白質阻害剤を含む組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでいてもよい。

本発明の組成物中で有用なP-糖蛋白質阻害剤は、米国特許第5, 968, 972号および6, 028, 054号に記載されるものである。P-糖蛋白質阻害剤として後用できる化合物およびP-糖蛋白質を十分に囲むため必要とされるそのような化合物の量は米国特許第6, 028, 054号に記載の方法および手順により確認することができる。

米国特許第5, 968, 972号および6, 028, 054号の開示全般は参照として本明細書に掲用する。本発明の組成物中で有用な好ましいP-糖蛋白質阻害剤の例としては、アルギニート、キサンキン、グランゴム、CPCP-1605、シクロスボリンA、ベラバミル、タセキシフェン、キニジン、ハルスボダール（valspodar）、SDZ PSC 833-GF120918 (GG918, GW918)、ケトコマゾール、ブランレンズ（Pororolens）、クロスター-15、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アジソロマイシン、RS-33295-198、MS-209、XR9570、フェノチアジンが挙げられる。P-糖蛋白質阻害剤は本発明のパクリタキセル組成物中に約0.1～約20mg/kg体重までの量で組み込まれる。組成物に必要とされるP-糖蛋白質阻害剤の具体的な量は、使用する具体的なP-糖蛋白質阻害剤および治療される患者の体重のような因子に依存する。

【0050】

本発明の組成物は、たとえば、溶液にパクリタキセルを溶解し、その後界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合にによりジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を添加することにより、慣用の方法で製造することができる。得られた溶液は、公知の製造技術により、たとえば歌弹性ゼラチンカプセル剤、または硬ゼラチンカプセル剤のような所要する剤形に製剤することができる。別の態様では、セルロースポリマーは充填溶液中に懸濁されず、そのかわりHPMCカプセルのようにセルロースポリマーはカプセルシェル中に含まれる。

【0051】

本発明の組成物は歯科技術分野で公知の多数の代わりとなる送達系の一つで製造することができる。たとえば、組成物を軟もしくは硬ゼラチンカプセル、または他の経口用剤形に充填してもよい。任意の適切なカプセル化材料、たとえばゼラチンまたはHPMCを使用することができる。上記のように、HPMCは胃腸液に組成物を暴露する場合、沈殿および/または結晶化阻害剤として作用可能なため、カプセル剤に使用するための都合のよい材料である。ポリマーが（a）分散されるか、または任意の他のカプセル壁成分（複数の成分）と一緒に混合される、（b）ただ一つのカプセル壁成分である、または（c）カプセル壁の外側または内側のコーティング剤として存在する場合、HPMCのような置換されたセルロースポリマー成分は本明細書に記載のように“カプセル壁に存在”するか、または“カプセル壁成分”である。

19

20

30

40

50

【0052】

現在好ましい懸濁では、上記の置換されたセルロースポリマー、好ましくはHPMCは、懸濁量の約5%～100%まで、そして好ましくは約15%～もつとも好ましくは10%までの範囲においてカプセル壁に存在する。1以上のそのようなセルロースポリマーに加え、適切なカプセル壁はゼラチン、デンプン、カラゲナン、アルギン酸ナトリウム、可塑剤、塩化カリウム、着色剤などのような当技術分野で有用な任意の付加的な部分を含んでいてよい。

【0053】

結晶化阻害剤セルロースポリマーがカプセル壁としてか、またはカプセル壁の成分として存在する場合、その中に含まれる溶液または溶液/懸濁液はさらに、しかし任意に、同じ 10 ポリマーのそれ以上の量または異なる置換されたセルロースポリマーを含んでいてよい。

【0054】

濃縮された溶液または溶液/懸濁液は平板法、真空法、または回転ダイ (die) 法を含む当技術分野で公知のいずれかの方法によりカプセル化することができる。たとえば、A nsel et al. (1995) の *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-1 20 82 を参照されたい。回転ダイ法によって、膜上のタンクから流れるゼラチンのような液体カプセル化材料は回転ダイ装置により2つの連続したリボンに形成され、1対の回転ダイにより接合される。同時に、計量された充填材料は同時にリボン間に注入され、ダイはリボン内にポケットを形成する。これらの充填材料を含むカプセル化材料のポケットは次に圧力および熱により密封され、カプセルが装置から散布される。

【0055】

軟ゼラチンカプセルは中でも、円形、卵形、橢円形、および管形を含む、異なる形に製造することができる。さらに、2つの異なるリボン色を使用することにより、ソートンカラーナのカプセルを作製することができる。

【0056】

HPMCを含むカプセルは当技術分野で公知であり、例えば非限定的な例として以下に記載の特許および公開公報に開示された方法によって製造し、密封し、および／または被覆 30 してよく、かかる特許および公開公報のそれぞれは個々に参照として本明細書に援用する。

【0057】

Bodenmann et al., の米国特許第4, 250, 997号。

Yamamoto et al., の米国特許第5, 264, 223号。

Yamamoto et al., の米国特許第5, 756, 123号。

国際特許公開公報第WO96/05812号。

国際特許公開公報第WO97/35537号。

国際特許公開公報第WO00/18377号。

国際特許公開公報第WO00/27357号。

国際特許公開公報第WO00/28976号。

国際特許公開公報第WO01/03676号。

ヨーロッパ特許出願第0 211 079号。

ヨーロッパ特許出願第0 919 228号。

ヨーロッパ特許出願第1 029 539号。

40

【0058】

適切なHPMC含有カプセルの非限定的実例としては、BioProgress (Y.G. (登録商標))、Capsugel、およびShionogi Quai. Caps (登録商標) が挙げられる。

【0059】

50

別の態様では、直接採取可能な、投与に適した希臘物を提供するために希臘することを必要とする本発明の組成物が提供される。この態様では、治療的有効量の本発明の組成物は約1mL～約20mLまでの不活性な液体に添加される。好ましくは、本発明の組成物は約2mL～約15mLまでの、そしてより好ましくは約5mL～約10mLまでの不活性な液体に添加される。本明細書で使用する“不活性な液体”という用語は薬剤的に受容可能で、好ましくは無味のよい液体キャリアを表す。そのようなキャリアは一般に水性である。例としては、水、フルーツジュース、炭酸飲料などが挙げられる。

【0060】

実施例

以下の実施例1は本発明の組成物を製造するために使用できる手順の例である。実施例2～4は本発明の新規組成物の具体的な実操をより具体的に説明するために提供される。しかし、実施例1～4は説明のためだけに提供され、具体的な成分およびそれらの開示された量に拘束して、または組成物を製造するための具体的な手順段階に拘束して変更や改変を行ってもよいことが認められる。実際は、任意のそのような変化が最終組成物を具体的に変化および/または再構成させなければ、そのような変化は以下の請求項で説明するように、本発明の意図および範囲から逸脱しないと考えられると理解すべきである。

【0061】

以下の実施例5および6は比較の目的だけに提供される。実施例5の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、実施例2の組成物に実質的に類似する。実施例5の組成物と実施例2のそれを比較する比較溶出試験が行われ、その結果は図1にグラフで表される。

【0062】

実施例6の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー（HPMC）を全く含まないこと以外は、実質的に実施例3の組成物に類似する。比較溶出力学的研究が行われ、そこでは実施例6の組成物およびタキソールの薬物力学が本発明の別の好ましい組成物である実施例3の組成物と比較され、そしてその結果は図2にグラフで示される。

【実施例1】

【0063】

本発明の組成物を製造するための手順

薬物はバイアルに入れ、溶媒または溶媒の混合物（たとえば適切な比のPEG400およびエクノール）の適切な量をバイアルに添加する。次にバイアルに蓋をする。バイアルは約50～60℃の水浴に入れ、薬物材料のすべてが完全に溶解するまで穏やかに振とうる。バイアルを室温に戻した後、適切な量の界面活性剤（たとえばCremophor EL）を添加し、続いてモノ、およびジ-クリセリド脂肪酸を適宜添加する。その後バイアルに蓋をして、約50～60℃の水浴に入れる。バイアルを穏やかに振とうし、透明で均一な溶液を得る。この溶液はHPMCカプセルに充填し、瓶口投与まで室温で保存することができる。あるいは、置換されたセルロースポリマー（たとえばHPMC）を適切に振とう（agitation）（すなわち、搅拌（stirring）、振とう（shaking））しながら、溶媒に添加してもよい。次に得られた組成物は軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルのいずれかに充填し、瓶口投与まで室温で保存することができる。

【実施例2】

【0064】

【表1】

| 成分 | 量 (mg/g) |
|--------------|----------|
| パクリタキセル | 57.2 |
| 無水エタノール | 152.1 |
| PEG-400 | 152.1 |
| Cremophor EL | 400 |
| グルセリルジオレエート | 190 |
| HPMC-E5 | 47.6 |
| 合計 | 1000 |

【実施例3】

【0065】

【表2】

| 成分 | 量 (mg/g) |
|--------------|----------|
| パクリタキセル | 57 |
| 無水エタノール | 151.5 |
| PEG-400 | 151.5 |
| Cremophor EL | 400 |
| グルセリルジオレエート | 190 |
| HPMC-E5 | 50 |
| 合計 | 1000 |

【実施例4】

【0066】

【表3】

| 成分 | 量 (mg/g) |
|--------------|----------|
| パクリタキセル | 80 |
| 無水エタノール | 150 |
| PEG-400 | 150 |
| Cremophor EL | 400 |
| グルセリルジオレエート | 160 |
| HPMC-E5 | 50 |
| シクロスボリンA | 30 |
| 合計 | 1000 |

【実施例5】

【0067】

【表4】

79

80

89

40

90

| 成分 | 量 (mg/g) |
|--------------|----------|
| パクリタキセル | 65 |
| 無水エタノール | 160 |
| PEG-400 | 160 |
| Cremophor EL | 415 |
| グルセリルジオレエート | 200 |
| 合計 | 1000 |

29

【実施例6】

【0068】

【表5】

| 成分 | 量 (mg/g) |
|--------------|----------|
| パクリタキセル | 62.5 |
| 無水エタノール | 156.25 |
| PEG-400 | 156.25 |
| Cremophor EL | 417 |
| グルセリルジオレエート | 208 |
| 合計 | 1000 |

30

【図面の簡単な説明】

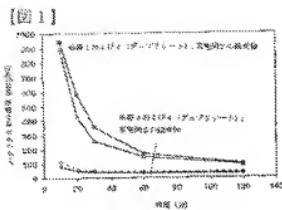
【0069】

【図1】人工胃腸液 (SGF、0.01N HCl、pH 2)において、組成物溶解中 (溶解因子 = 50 X) の HPMC を含む 60 mg/g パクリタキセル組成物および HPM C を含まない上記組成物のパクリタキセル濃度を示すグラフであり、曲線1および2は 4.7% HPMC を含む実施例2の組成物のパクリタキセル濃度を示し、曲線3および4は HPMC をまったく含まないこと以外は実質的に実施例2に類似した実施例5の組成物のパクリタキセル濃度を示す。組成中に HPMC を添加すると、驚くべきことに SGH 溶質中のパクリタキセル濃度をより高め、過飽和パクリタキセル溶液を生じる。

【図2】ラットの群から 5 時間にわたり採取した血漿試料中のパクリタキセル濃度を示すグラフである。1群 (A) では、HPMC を含む実施例3の組成物が経口投与された。第2群 (B) では、市販のタキフル (登録商標) 藥剤が経口投与された。第3群 (C) では、主に HPMC をまったく含まないこと以外は、実質的に実施例3に類似したパクリタキセル組成物 (実施例6) が経口投与された。各群のそれぞれのラットに投与されたパクリタキセルの量は 1.0 mg/kg であった。図2では、HPMC を含む実施例3の組成物は、HMP C を含まない類似組成物 (実施例6) の試剤の低い Cmax (約 1.3 mg/ml) に比べ、約 500 mg/ml の高い Cmax (実施例6) の試剤で遙かに高い吸収を示す。実施例3の組成物では Cmax の約 2 倍の増大が観察され、そしてこれは HPMC の存在に起因する。市販のタキフル (登録商標) は経口投与された場合、わずか約 2.6 mg/ml (図2のB群) の Cmax を示し、これは本発明の組成物で得られたものの約 1/10 である。

31

32



【図 2】

